

Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)

Verna Biutifasari¹⁾

¹⁾ Lecturer of Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine,

Hang Tuah University, Surabaya, East Java, Indonesia

Email address: vernaisjwara@gmail.com

Abstract

Antibiotics have been widely used today. Use of antibiotics is also often used in mass and not in accordance with the indication, among others, in a particular case of fish poisoning on the beach, often the treatment is given antibiotics without clearly indication. Use of antibiotics are excessive and not in accordance with the clinical, can cause resistance to these antibiotics

One of the antibiotics used is a beta-lactam antibiotic, that works inhibits cell walls. The inappropriate use of beta-lactam antibiotics can lead to resistance to these antibiotics. Resistance to beta-lactam can occur at various levels. One of the resistances can occur is resistance to Extended Spectrum Broad Lactamase (ESBL)

Extended spectrum beta-lactamase is an enzyme that has the ability to hydrolyze penicillin-type antibiotics, first-generation cephalosporins, two, and three as well as monobactam groups and cause resistance throughout the antibiotic.

ESBL is produced by many Enterobacteriaceae (especially *Escherichia coli*) and *Klebsiella pneumoniae*. Enterobacteriaceae has 3 resistance patterns caused by broad-spectrum beta-lactamase, beta-lactamase-resistant inhibitors (TEM derivatives), excessive cephalosporinase. ESBL can be difficult to detect because ESBL has differentiated activity to various cephalosporins

ESBL can be detected in clinical microbiology (phenotypic) and molecular detection (genotypic).

Keywords: antibiotic(s), resistance, ESBL

Abstrak

Antibiotika telah banyak digunakan sekarang ini. Pemakaian antibiotika ini juga sering digunakan secara masal dan tidak sesuai dengan indikasinya, antara lain pada suatu kasus sengatan ikan beracun tertentu di pantai, seringkali penanganan diberikan antibiotika tanpa indikasi yang jelas. Pemakaian antibiotika yang berlebihan dan tidak sesuai dengan klinis dapat menyebabkan terjadinya resistensi terhadap antibiotika tersebut

Salah satu antibiotika yang dipakai adalah antibiotika golongan *beta-lactam* yang bekerja menghambat dinding sel. Pemakaian antibiotika *beta-lactam* yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadi resistensi terhadap antibiotika tersebut. Resistensi terhadap *beta-lactam* dapat terjadi di berbagai tingkatan. Salah satu resistensi dapat terjadi adalah resistensi terhadap *extended spectrum broad lactamase (ESBL)*

Extended spectrum beta-lactamase adalah enzim yang mempunyai kemampuan dalam menghidrolisis antibiotika golongan *penicillin*, *cephalosporin* generasi satu, dua, dan tiga serta golongan *monobactam* dan menyebabkan resistensi ke seluruh antibiotika tersebut.

ESBL banyak dihasilkan oleh *Enterobacteriaceae* (terutama *Escherichia coli*) dan *Klebsiella pneumoniae*. *Enterobacteriaceae* mempunyai 3 pola resistensi yang disebabkan *broad spectrum beta-lactamase*, *inhibitor resistant beta-lactamase* (derivat TEM), *Cephalosporinase* yang berlebihan. ESBL dapat sulit terdeteksi karena ESBL mempunyai perbedaan tingkat aktivitas terhadap bermacam-macam *cephalosporin*

ESBL dapat dideteksi secara *clinical microbiology (phenotypic)* dan *molecular detection (genotypic)*.

Kata kunci: antibiotika, resistensi, ESBL

Pendahuluan

Antibiotika telah banyak digunakan sekarang ini. Pemakaian antibiotika yang berlebihan dan tidak sesuai dengan klinis dapat menyebabkan terjadinya resistensi terhadap antibiotika tersebut. Resistensi terhadap antibiotika dapat menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas yang disebabkan dari kegagalan terapi dan meningkatkan biaya kesehatan (Bradford, 2001; Isenberg, 1998)

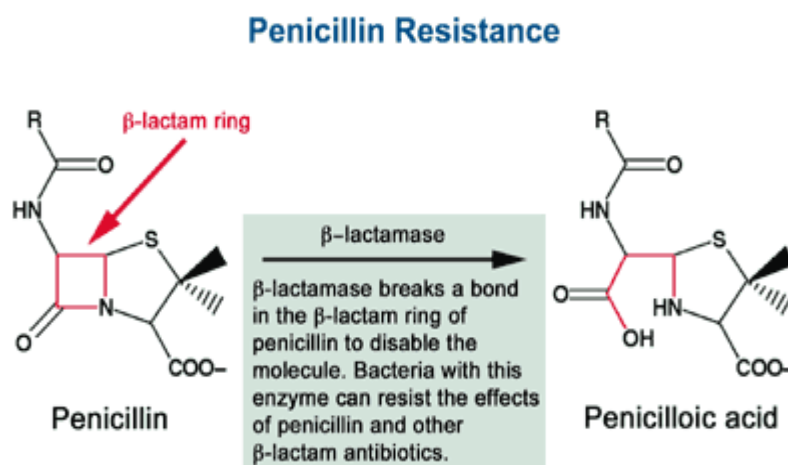
Salah satu antibiotika yang dipakai adalah antibiotika golongan *beta-lactam* yang bekerja menghambat dinding sel. Pemakaian antibiotika *beta-lactam* yang tidak sesuai dapat menyebabkan terjadi resistensi terhadap antibiotika tersebut. Resistensi terhadap *beta-lactam* dapat terjadi di berbagai tingkatan. Salah satu resistensi dapat

terjadi adalah resistensi terhadap *extended spectrum broad lactamase (ESBL)*. (Bradford, 2001).

Antibiotika *beta-lactam*

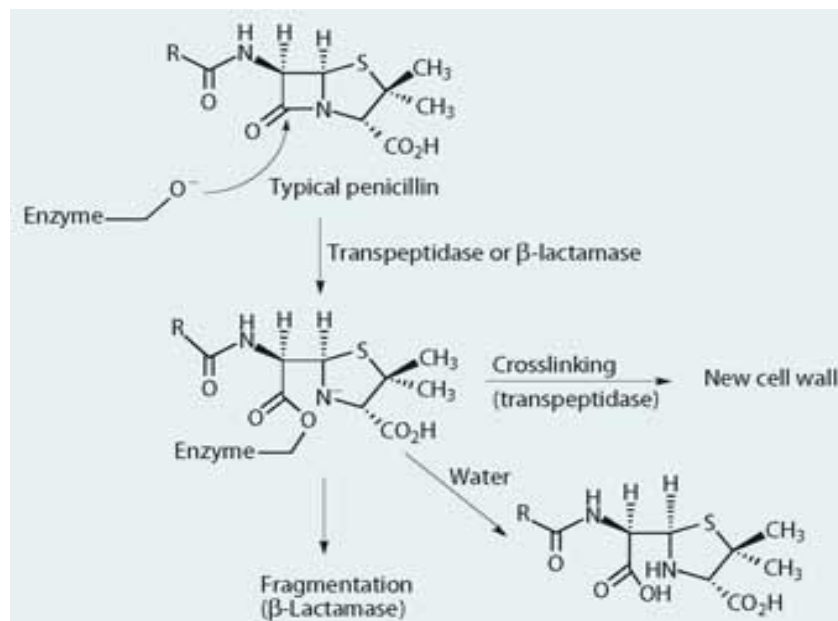
Antibiotika *beta-lactam* mempunyai komponen cincin *beta-lactam*. Antibiotika golongan *beta-lactam* terdiri dari 4 jenis yaitu: *penisilin*, *cephalosporin*, *monobactam*, *carbapenem*. Komponen cincin *beta-lactam* bekerja dengan menghambat sintesis dinding sel bakteri dengan cara mengikat enzim *beta-lactamase*. (Forbes et al, 2007)

Beta-laktamase adalah suatu enzim yang diproduksi oleh beberapa bakteri dimana menghasilkan resistansi terhadap antibiotika *beta-lactam*. Cincin *beta-lactam* pada antibiotika mempunyai peranan penting dalam menghambat sintesis dinding sel. Cincin *beta-lactam* yang terikat pada *penisilin binding protein (PBP)*s akan menghentikan proses sintesis dinding sel. Proses sintesis dinding sel yang terhenti akan menyebabkan kematian sel. Hal ini terjadi karena ketidak seimbangan osmotik yang disebabkan dari kegagalan sintesis. (Forbes et al, 2007).



Gambar 1 Mekanisme *beta-lactamase* memecah cincin *beta lactam*. (www.wiley.com)

Semua bakteri mempunyai dinding sel. *Beta-lactam* digunakan untuk melawan bakteri gram positif dan gram negatif. Karena perbedaan struktur dinding sel antara gram positif dan negatif akan berbeda pula pola resistensinya. Resistensi bakteri terhadap beta-laktam terdapat 3 jalur yaitu : penghancuran enzim *beta-lactamase* pada antibiotika, perubahan target pada antibiotika, penurunan uptake intraseluler antibiotika. Semua jalur ini mempunyai peranan penting terhadap resistensi antibiotika. Akan tetapi, bakteri yang memproduksi *beta-lactamase* dan menghancurkan *beta-lactam* merupakan penyebab utama terjadinya resistensi. (Forbes et al, 2007)



Gambar 2 Mekanisme resistensi bakteri terhadap beta-laktam
(<http://www.rsc.org>)

Beta-lactamase menghasilkan resistensi antibiotika dengan cara memecah struktur antibiotika. *Beta-lactamase* akan membuka cincin *beta-lactam* dan merubah struktur dari obat dan menghalangi ikatan *penicillin binding protein* (PBPs). Proses ini akan menyebabkan sintesis dinding sel terus berlanjut. Perubahan dari struktur obat akan menyebabkan inaktivasi dari obat tersebut. (Forbes et al, 2007)

Beta-lactamase yang pertama kali ditemukan adalah *penisilinase*. *Penisilinase* mempunyai kekhususan terhadap penisilin dengan cara menghambat hidrolisis dari cincin *beta-lactam*. *Penisilinase* diidentifikasi pertama kali oleh Abraham and Chain di tahun 1940 (Bradford, 2001; Drieue et al 2008; Lalitha, 2017).

Beta-lactamase dikelompokkan menjadi 2 yaitu: klasifikasi berdasarkan fungsinya (*Bush-Jacoby-Medieros functional classification*) dan klasifikasi molekular (*Ambler molecular*). *Beta-lactamase* secara fungsional (*Bush-Jacoby-Medieros functional*) dibagi berdasarkan kesamaan fungsi substrat dan profil inhibitor. Klasifikasi ini lebih relevan karena berdasarkan *beta-lactamase inhibitor* dan *beta-lactamase substrate*. Klasifikasi ini membagi *beta-lactamase* menjadi 4 group dan beberapa subgroup. *Beta-lactamase* secara molekular berdasarkan pada urutan asam amino dan nukleotidanya. Klasifikasi ini dibagi menjadi A, B, C dan D. Kelas A, C, dan D merupakan *serine-based mechanism* sedangkan kelas B atau *metallo beta-lactamase* membutuhkan ion zinc. (Bradford, 2001; Drieue et al 2008; Lalitha, 2017)

Tabel 1 Klasifikasi *Bush-Jacoby-Medieros functional* dan *Ambler molecular beta lactamase*. Tabel berwarna ungu menunjukkan ESBL.

Klasifikasi Bush-Jacoby (2009)	Klasifikasi molecular	Substrat	Karakteristik
1	C	<i>Cephalosporins</i>	Menghidrolisis lebih besar <i>cephalosporins</i> dibanding <i>benzylpenicillin</i> , menghidrolisis <i>cephamycin</i>
1e	C	<i>Cephalosporins</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>ceftazidime</i> dan sering pada <i>oxymino β-lactams</i> yang lain
2a	A	<i>Penicillins</i>	Menghidrolisis lebih besar <i>benzylpenicillin</i> dibanding <i>cephalosporins</i>
2b	A	<i>Penicillin, cephalosporin generasi awal</i>	Menghidrolisis <i>benzylpenicillin</i> dan <i>cephalosporins</i> seimbang
2be	A	<i>Extended-spectrum cephalosporins, monobactam</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>oxymino β-lactam</i> (<i>cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime, aztreonam</i>)
2br	A	<i>Penicillins</i>	Resisten terhadap <i>clavulanic acid, sulbactam, dan tazobactam</i>
2ber	A	<i>Extended-spectrum cephalosporins, monobactam</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>oxymino β-lactam</i> dikombinasi dengan resisten <i>clavulanic acid, sulbactam, tazobactam</i> .
2c	A	<i>Carbenicillin</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>carbenicillin</i>
2ce	A	<i>Carbenicillin, cefepime</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>carbenicillin, cefepime, dan cefpirome</i> .
Klasifikasi Bush-Jacoby (2009)	Klasifikasi molecular	Substrat	Karakteristik
2d	D	<i>Cloxacillin</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>cloxacillin</i> atau <i>oxacillin</i>
2de	D	<i>Extended-spectrum cephalosporins, monobactam</i>	Menghidrolisis <i>cloxacillin</i> atau <i>oxacillin</i> dan <i>oxymino β-lactams</i>
2df	D	<i>Carbapenems</i>	Menghidrolisis <i>cloxacillin</i> atau <i>oxacillin</i> dan <i>carbapenem</i> .
2e	A	<i>Extended-spectrum cephalosporins, monobactam</i>	Menghidrolisis <i>cephalosporin</i> , menghambat <i>clavulanic acid</i> , tetapi tidak <i>aztreonam</i>
2f	A	<i>Carbapenems</i>	Meningkatkan hidrolisis <i>carbapenem, oxymino β-lactams, cephamycins</i>
3a	B (B1), B (B3)	<i>Carbapenems</i>	Menghidrolisis spectrum luas <i>carbapenem</i> tetapi tidak <i>monobactam</i>
3b	B (B2)	<i>Carbapenems</i>	Lebih menghidrolisis <i>carbapenems</i>
Tidak termasuk	unknown	-	-

Extended spectrum beta-lactamase adalah enzim yang mempunyai kemampuan dalam menghidrolisis antibiotika golongan *penicillin*, *cephalosporin* generasi satu, dua, dan tiga serta golongan *monobactam* dan menyebabkan resistensi ke seluruh antibiotika tersebut. ESBL tidak menghidrolisis *cephamycin*, dimana mempunyai famili yang dekat dengan *cephalosporin*. ESBL diinhibisi oleh *beta-lactamase inhibitor* seperti *clavulanate*, *sulbactam* dan *tazobactam*. ESBL pada umumnya tidak aktif terhadap *carbapenem* (*imipenem*, *meropenem*, *ertapenem*)(Lalitha, 2017; Isenberg, 1998; Rupp *et al* , 2003).

Mayoritas ESBL mengandung serin di bagian aktifnya sehingga berdasarkan *molecular class* diklasifikasikan ke *molecular class* A. Enzim *molecular class* A ini mempunyai serin di bagian aktifnya dan menghidrolisis *penicillins*. Huruf “ e” dari klasifikasi secara fungsional menunjukkan bahwa *beta-lactamase* memiliki spektrum yang luas (*extended*). ESBL berasal dari gen TEM-1, TEM-2, SHV-1 , CTX-M dari kelas A, OXA dari kelas D, PER dan ESBL jenis lainnya. Gen pengkode ESBL banyak berada di plasmid atau kromosom. Gen-gen tersebut mengalami mutasi dan berubah konfigurasi asam aminonya di bagian aktif dari *beta-lactamase*. Keberadaan gen pengkode di plasmid menyebabkan gen ESBL mudah berpindah dari organisme satu ke yang lain. Perpindahan ini menyebabkan penyebaran resistensi antar strain dan spesies. (Lalitha, 2017; Isenberg, 1998; Rupp *et al* , 2003).

ESBL banyak dihasilkan oleh *Enterobacteriaceae* (terutama *Escherichia coli*) dan *Klebsiella pneumoniae*. *Enterobacteriaceae* mempunyai 3 pola resistensi yang disebabkan :

- *Broad spectrum beta-lactamase*

Broad spectrum beta-lactamase menyebabkan resistensi tinggi terhadap *amino* dan *carboxy-penicillin* dan ditandai dengan sinergi pada antibiotik inhibitor *beta-lactamase* seperti *clavulanat acid* atau *sulbactam*.

- *Inhibitor* resistant *beta-lactamase* (derivat TEM)

Inhibitor resistant beta-lactamase menyebabkan resistensi di *amino* dan *carboxy penicillin* dan tidak mempunyai sinergi dengan antibiotika . *Inhibitor resistant beta-lactamase* menghasilkan resistensi terhadap kombinasi *amoxycillin-clavulanate*, *ampicillin-sulbactam*, *ticarcillin-clavulanate*.

- *Cephalosporinase* yang berlebihan

Cephalosporinase menyebabkan resistensi pada *amino* dan *carboxy-penicillin* di *cephalosporin* generasi kedua dan ketiga dan *aztreonam*. Hal ini ditunjukkan dengan berkurangnya sinergi antara antibiotik dan inhibitornya.

ESBL dapat sulit terdeteksi karena ESBL mempunyai perbedaan tingkatan aktifitas terhadap bermacam-macam *cephalosporin*. Oleh karena itu, pemilihan antibiotika untuk mendeteksi ESBL sangat penting. (Lalitha, 2017; Isenberg, 1998; Rupp *et al* , 2003).

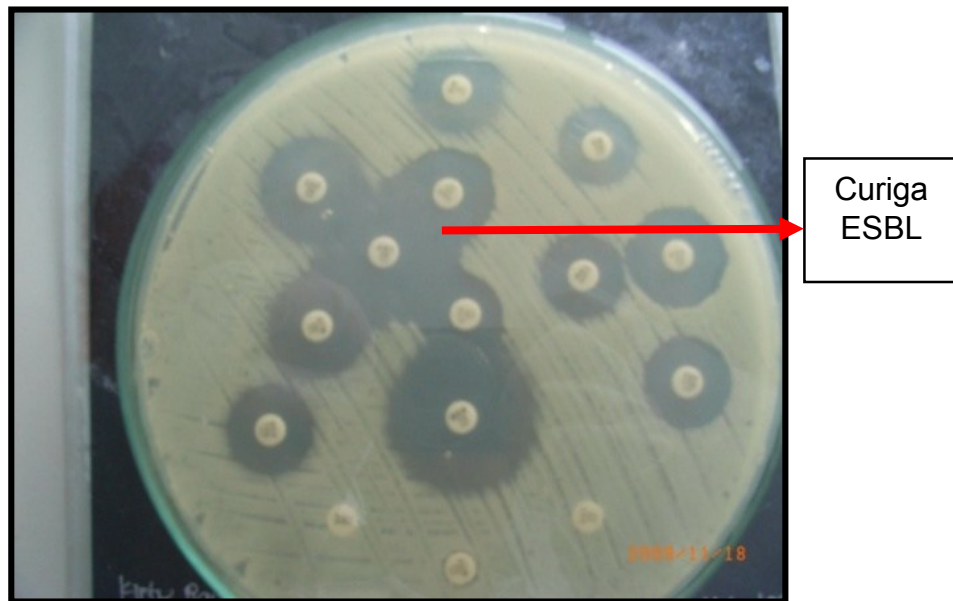
ESBL dapat dideteksi secara *clinical microbiology (phenotypic)* dan *molecular detection (genotypic)*. ESBL secara *phenotypic* dideteksi dengan cara *Standard NCLLS interpretive criteria*, *NCLLS ESBL confirmatory test*, *Double-disk approximation test*, *E-test ESBL strips*, *Vitek ESBL tests*, *Phoenix ESBL test*. ESBL secara *genotypic* dideteksi dengan cara *DNA probes*, *PCR*, *Oligotyping*, *PCR-RFLP*, *PCR-SCCP*, *LCR*, *Nucleotide sequencing*. (Carol *et al*, 2006; Forbes *et al*, 2007; Jean B Patel *et al*, 2017).

Beberapa organisme dengan ESBL dapat mengandung *beta-lactamase* yang lain sehingga menutupi produksi ESBL pada *phenotypic test* sehingga hasil tes akan *false negative*. (Drieue *et al*, 2008).

Kelompok *beta-lactamase* ini adalah AmpCs dan *inhibitor resistant TEMs* (IRTs). Produksi yang berlebihan pada TEM dan atau SHV *beta lactamase* di organisme dengan ESBL dapat juga menyebabkan tes konfirmasi menjadi *false negative*. Deteksi organisme dengan multiple *beta-lactamase* sekarang ini dapat dilakukan dengan cara *isoelectric focusing* dan *DNA sequencing*. Akan tetapi metode ini tidak dipergunakan untuk keperluan klinis. (Drieue *et al*, 2008).

National Committee for Laboratory Standards (NCLLS) yang sekarang berganti nama dengan *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* membagi tes ESBL menjadi 2 tahap yaitu : *initial screen test* (tesskrining) dan *phenotypic confirmatory test* (tes konfirmasi). (Jean B Patel *et al*, 2017).

Tes skrining adalah tes penyaring untuk mengurangi kerentanan untuk lebih dari satu indikator *cephalosporin* (*cefotaxime*, *ceftriaxone*, *ceftazidime*, *cefpodoxime* dan *aztreonam*). Pengurangan kerentanan dari cephalosporin menunjukkan hasil yang positif. Hasil yang positif dari tes skrining dilanjutkan dengan tes konfirmasi ESBL. Tes konfirmasi ESBL memberikan gambaran sinergi antara *ceftazidime* atau *cefotaxime* dan *clavulanate*. Jean B Patel *et al*, 2017).



Gambar 3 Disk diffusion curiga adanya ESBL. (semiloka Mikrobiologi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo -FK UNAIR 2010).

Kesimpulan

Indikasi antibiotika adalah untuk manajemen terapi farmakologi pada penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Antibiotika juga merupakan indikasi farmakoterapi pada infeksi oleh parasit protozoa tertentu. Pemberian antibiotika secara oral maupun topikal bukan merupakan indikasi untuk penyakit yang disebabkan oleh jamur atau virus. Tidak menutup kemungkinan pemberian antibiotika pada kasus infeksi jamur atau virus, dengan indikasi pencegahan atau terapi infeksi sekunder oleh bakteri, pada individu yang *immunocompromized*. Pada kejadian gigitan arthropoda ataupun serangga beracun, termasuk sengatan ikan laut yang beracun, tidak ada indikasi pemberian antibiotika kecuali pada status *immunocompromized*.

Referensi

- Bradford, P., 2001. Extended-spectrum β -lactamase in the 21st century: Characterization, Epidemiology, and Detection of this Important Resistance Threat.. *Clinical Microbiology*, 30(4), pp. 933-951.
- Caroll KC; Glanz BD; Borek AP; Bhally HS; Henciak S; Flayhart D, 2006. Evaluation of The BD Phoenix Automated Microbiology System for Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Journal of Microbiology*, 44(10), pp. 3506-3509.
- Deschen CT; Shymassre D; Luna A; Ranabial Pal; Takhelimban SK, 2009. Extended spectrum β -lactamase detection in gram negatif bacterium of nosocomial origin. *Journal Global Infection Disease*, 1(2), pp. 87-92.
- Drieue L; Brossier F; Sougakoff W; Jarlier V, 2008. Phenotypic detection of extended-spectrum β -lactamase production in Enterobacteriaceae: review and bench guide. *Clinical Microbiology Infection Journal*, 14(1), pp. 90-103.
- Forbes BA ; Weissfeld AS; Sahm DF, 2007. Laboratory Methods and Strategies for Antimicrobial Susceptibility Testing . In: *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology* . Philadelphia: Elsevier, pp. 187-213.
- <http://www.rsc.org>
- www.wiley.com
- Isenberg, H., 1998. *Essential Procedures for Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press.
- Jean B Patel; Melvin P Weinstein; George M Polipous, 2017. Screening and Confirmatory Test for ESBL. In: *M100-S22. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 27 ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standard Institute.
- Lalitha, M., 2017. *Manual on Antimicrobial Susceptibility Testing*. www.ijmm.org/document/antimicrobial.com. [Online] [Accessed 1 Agustus 2017].
- Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo -FK UNAIR 2010. Semiloka Mikrobiologi.
- Rupp ME; Fey PD, 2003. Extended Spectrum β -lactamase (ESBL)- Producing Enterobacteriaceae Consideration for Diagnosis, Prevention and Drug Treatment. *Diagnosis Microbiology Infection Diseases*, 63(4), pp. 353-365.
- Thomson KE; Cornish NE; Hong, Hemrick Kim; Herdt C; Mollan ES., 2007. *Comparison of Phoenix and Vitek 2 Extended-spectrum β -lactamase Detection Tests for analysis of Escherichia coli and Klebsiella Isolates with Well-Characterized β -lactamases*, Orlando : ASM.
- Thomson KE; Mollan ES., n.d. Comparison of Phoenix and Vitek 2 ESBL Confirmatory Tests against E.coli and Klebsiella Isolates with well-characterized β -lactamases. As presented at the 106 th General Meeting of the American Society for Microbiology (ASM) O.
- Turng B; Votta M; Turner D, Pollit J; Callihan D; Wulff S; Wiles T , 2012. *Detection of Extended Spectrum Beta-lactamase Among Enterobacteriaceae Using PhoenixTM Automated Microbiology System with BD^{Xpert}TM System*, San Diego: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAC).